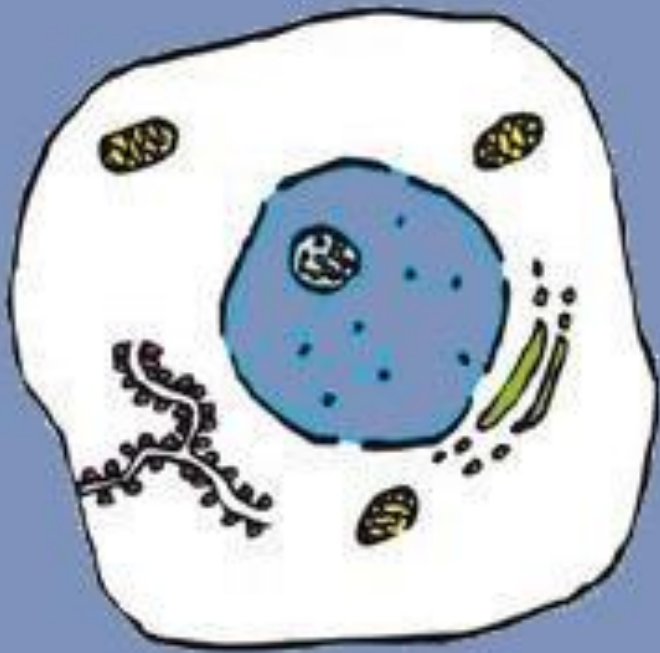


# Antibiotiques Antifongiques

## Plan:

- Généralités
- Les différentes familles d'antibiotiques
- Antibiothérapie probabiliste

# Bactérie? Virus?



Cellule  
10-100 micromètres

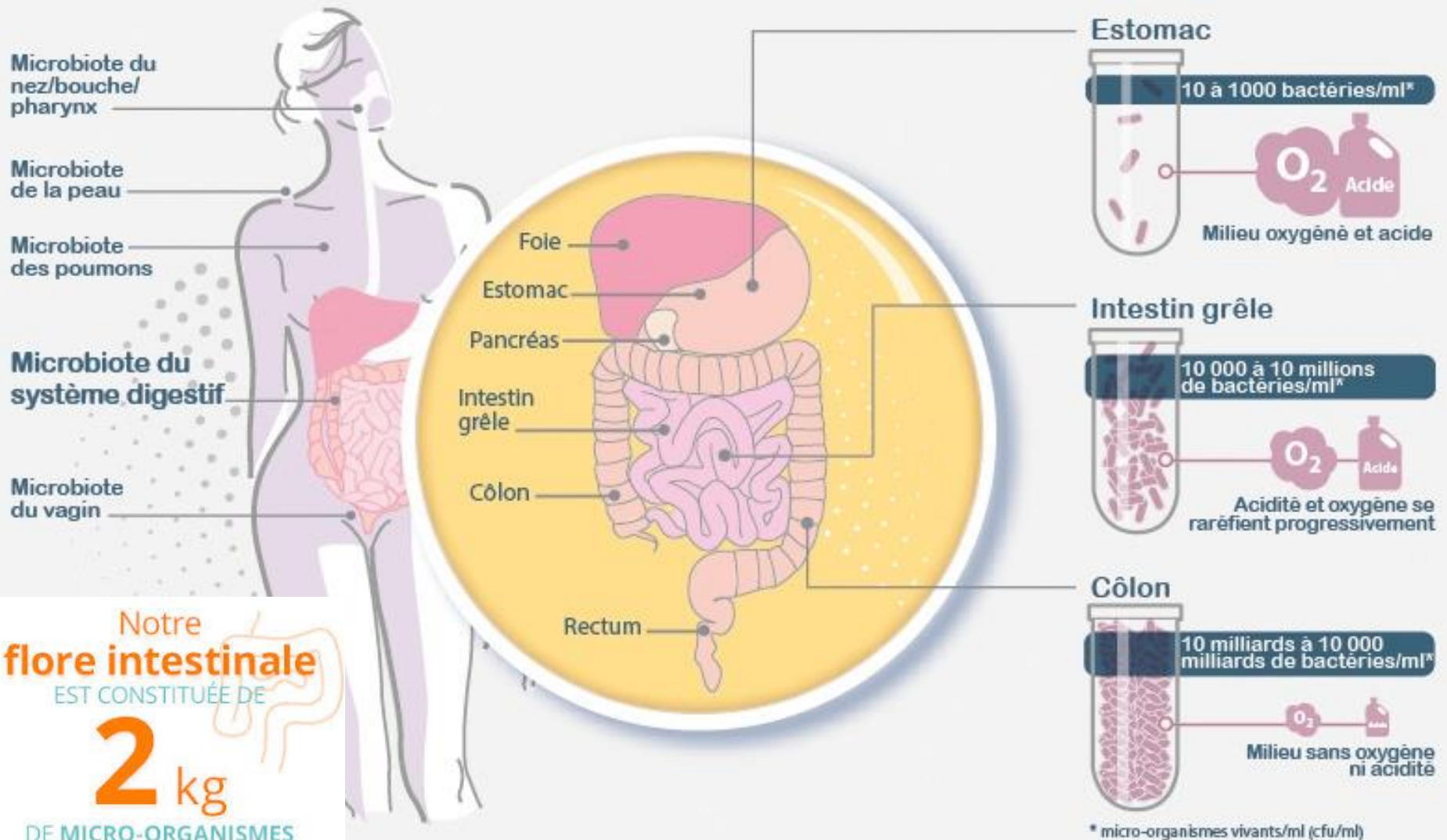


Bactérie  
2,5 micromètres

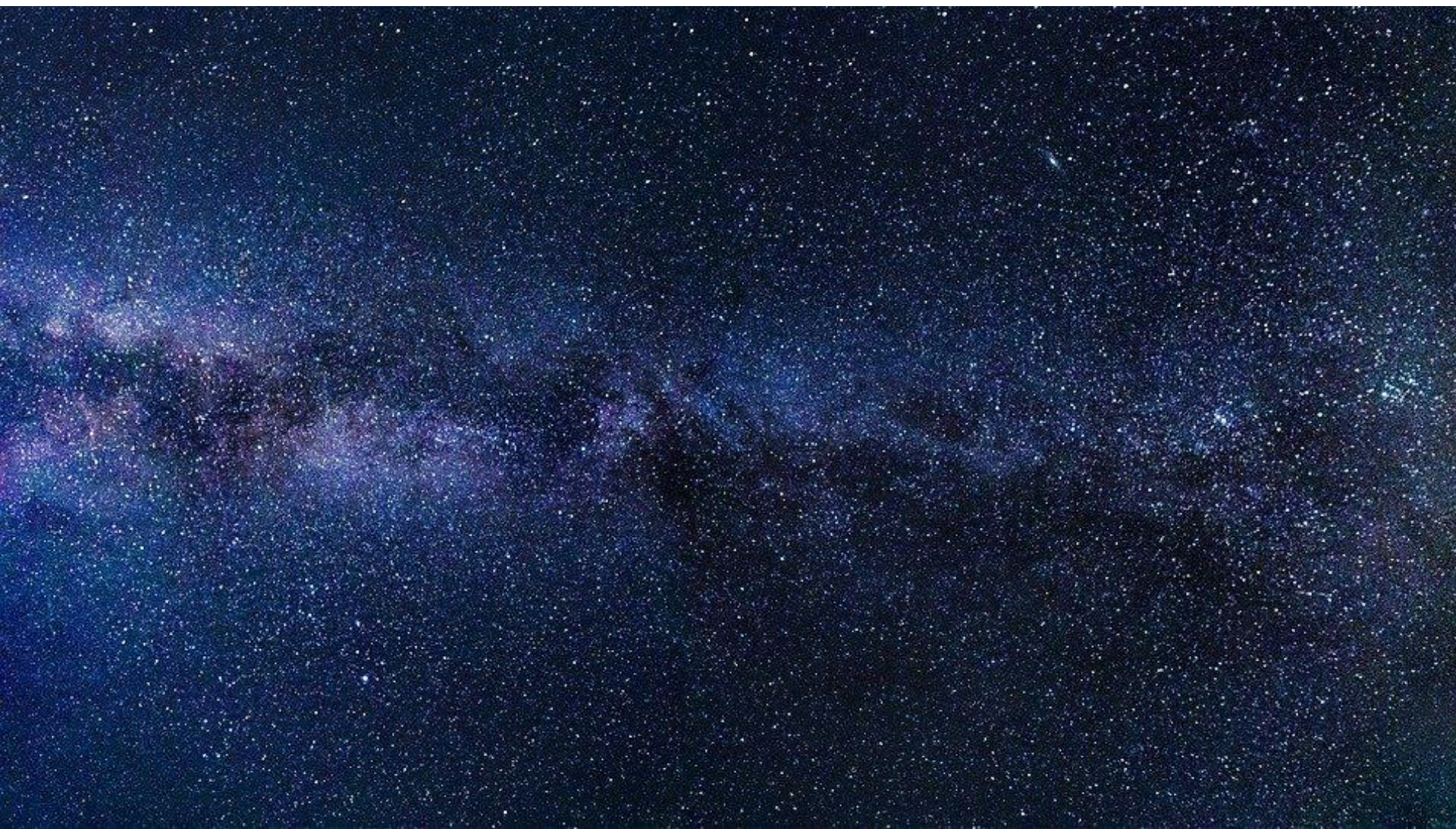


Virus  
0,15 micromètres

# Nos amies les bactéries



Notre flore intestinale EST CONSTITUÉE DE **2 kg** DE MICRO-ORGANISMES

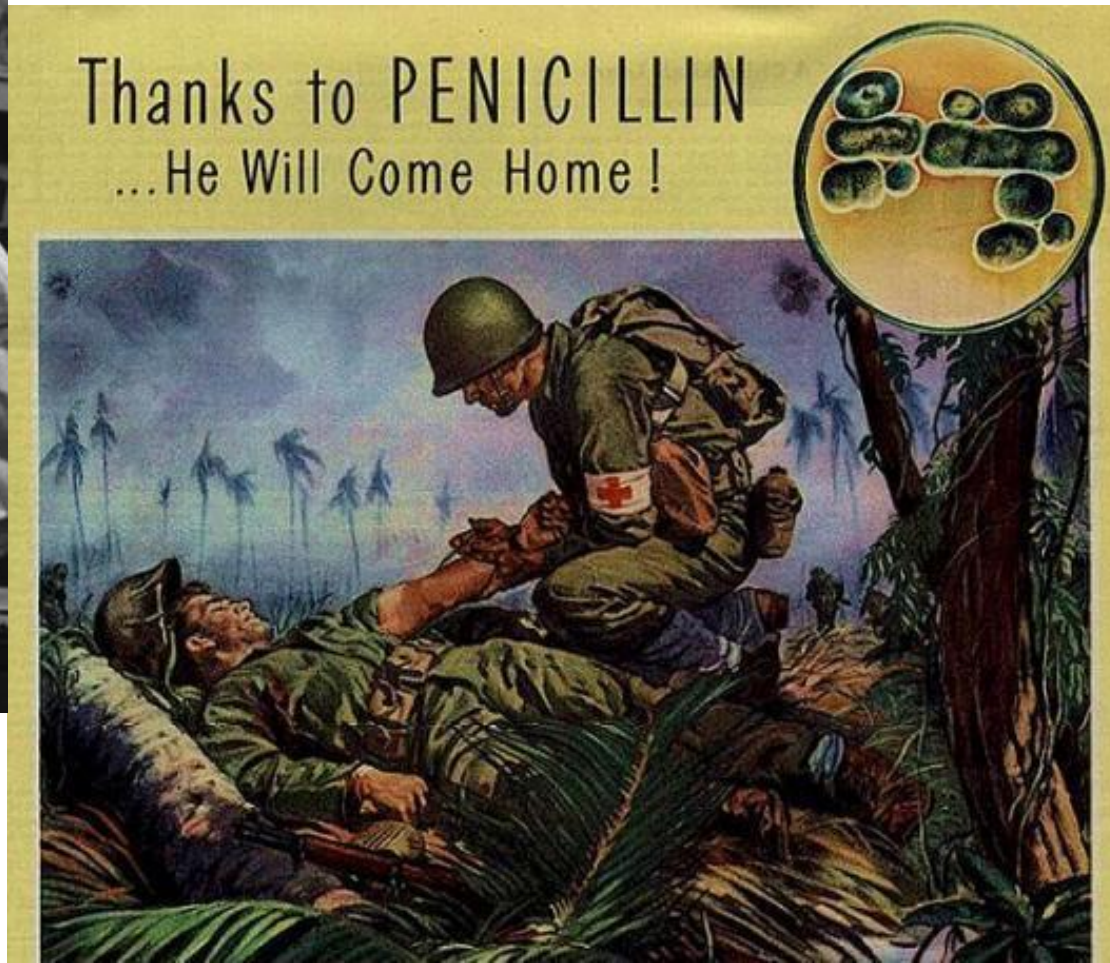


# Mais parfois nos ennemies...

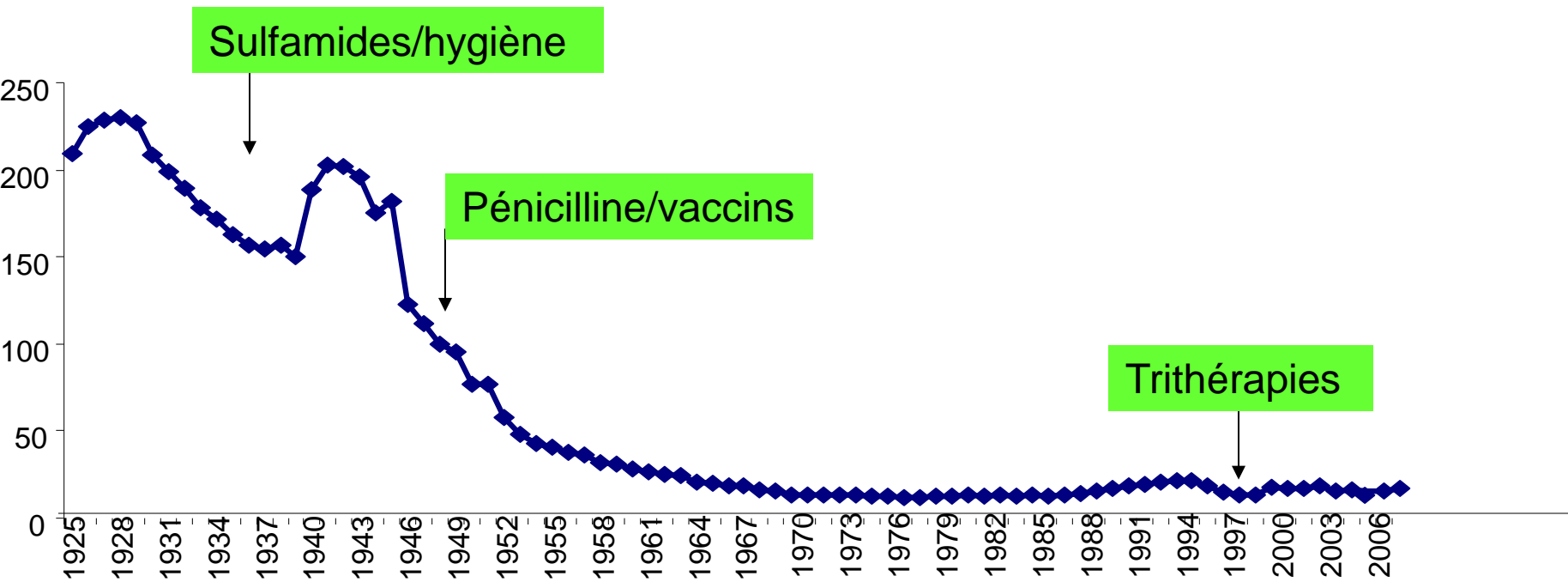


Etc...

# Découverte des antibiotiques



# Mortalité par maladies infectieuses France 1925-2008



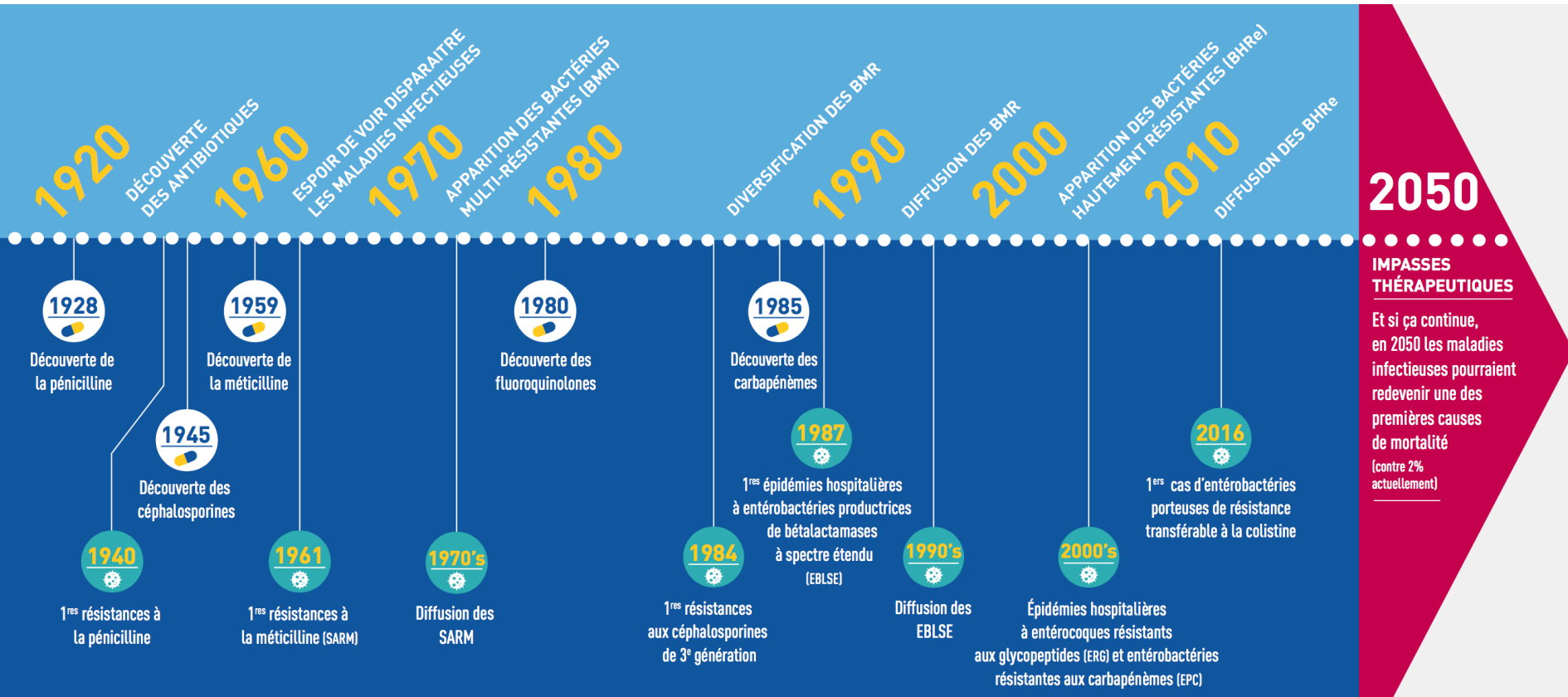
# Les antibiotiques ont permis:

- L'essor de la chirurgie
  - Chirurgie « lourde »
  - Prothèse...
- Les greffes
- Les chimiothérapies
- Les médicaments immunosuppresseurs



# CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES ET RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES EN FRANCE : NÉCESSITÉ D'UNE MOBILISATION DÉTERMINÉE ET DURABLE

Novembre 2016



# GENERALITES

## ✓ Antibiotiques (ATB):

Médicaments exerçant une activité antibactérienne:

- soit en inhibant la croissance bactérienne (bactériostatisme)
- soit en détruisant les bactéries (bactéricidie)

Plusieurs familles avec des modes d'action différents et des spectres antibactériens différents.

MAIS un nombre limité de familles et une augmentation de plus en plus importante des résistances aux antibiotiques

=> nécessité d'une utilisation rationnelle pour éviter la sélection de bactéries résistantes

# GENERALITES

## ✓ Critères de choix d'un ATB:

- spectre d'activité (antibiogramme)
- pharmacologie: diffusion tissulaire, mode d'élimination, toxicité
- comorbidités du patient (CI) et **allergies médicamenteuses**
- coût

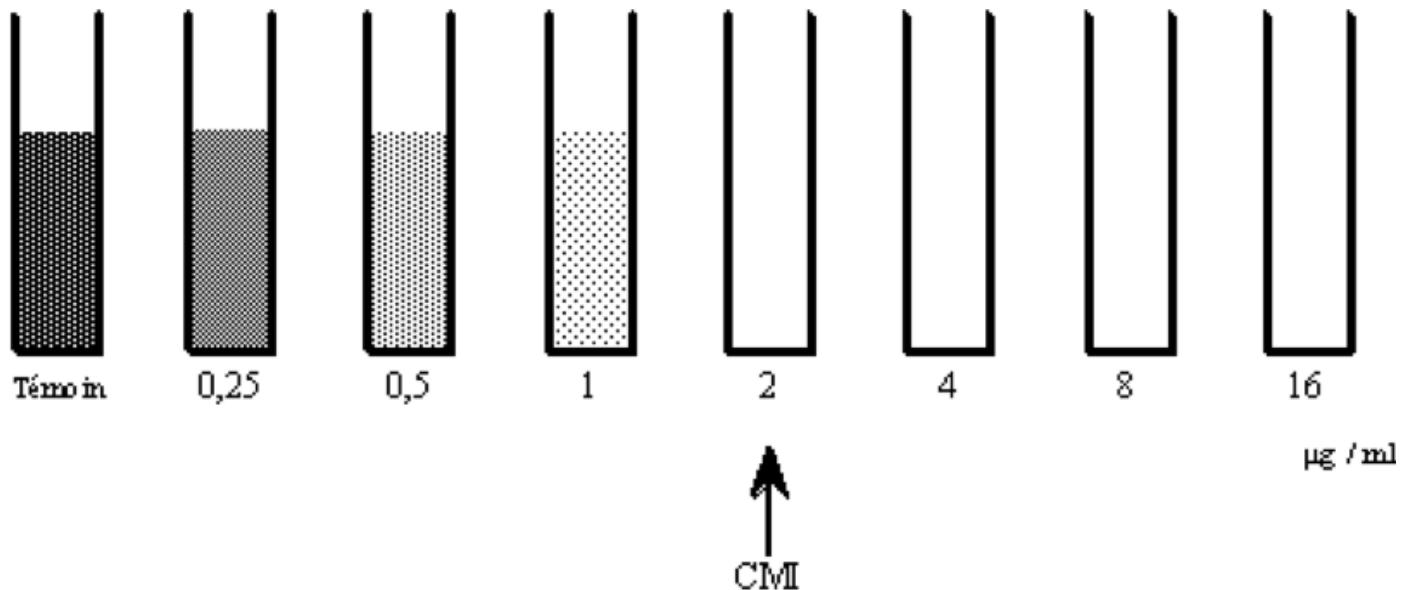
**=> dans tous les cas, toute ATB doit être réévaluée à 48H de son début**

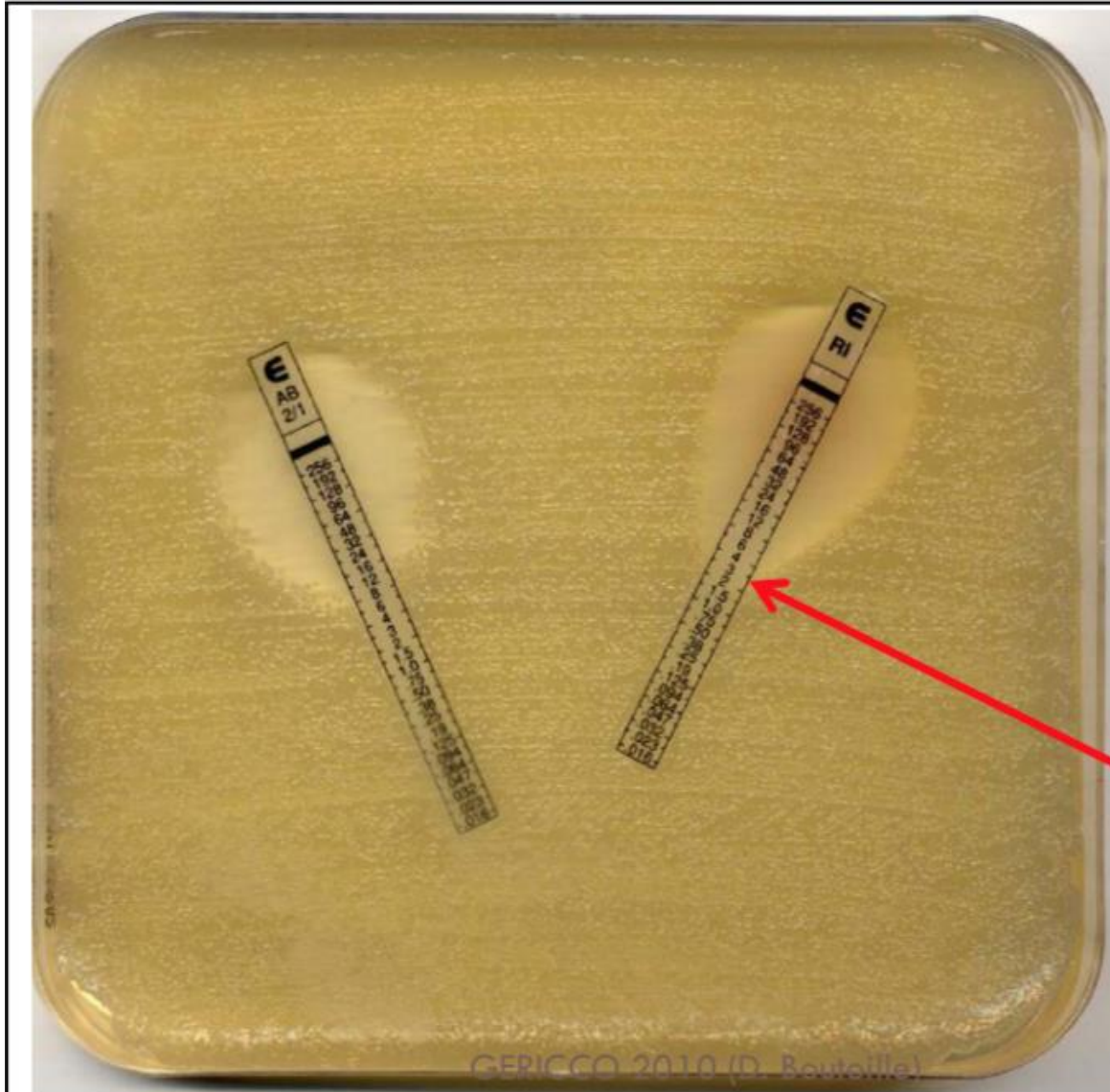
## ✓ Utilisation d'une bi-ATB

- infection grave pour diminuer au plus vite l'inoculum bactérien (synergie)
- infection grave pour élargir le spectre dans le cadre d'une ABT probabiliste
- pour diminuer le risque de sélection de mutants résistants (BK)

# GENERALITES

- ✓ Concentration Minimale Inhibitrice (CMI):
  - Plus faible concentration d'antibiotique nécessaire à inhiber toute croissance bactérienne après 24h



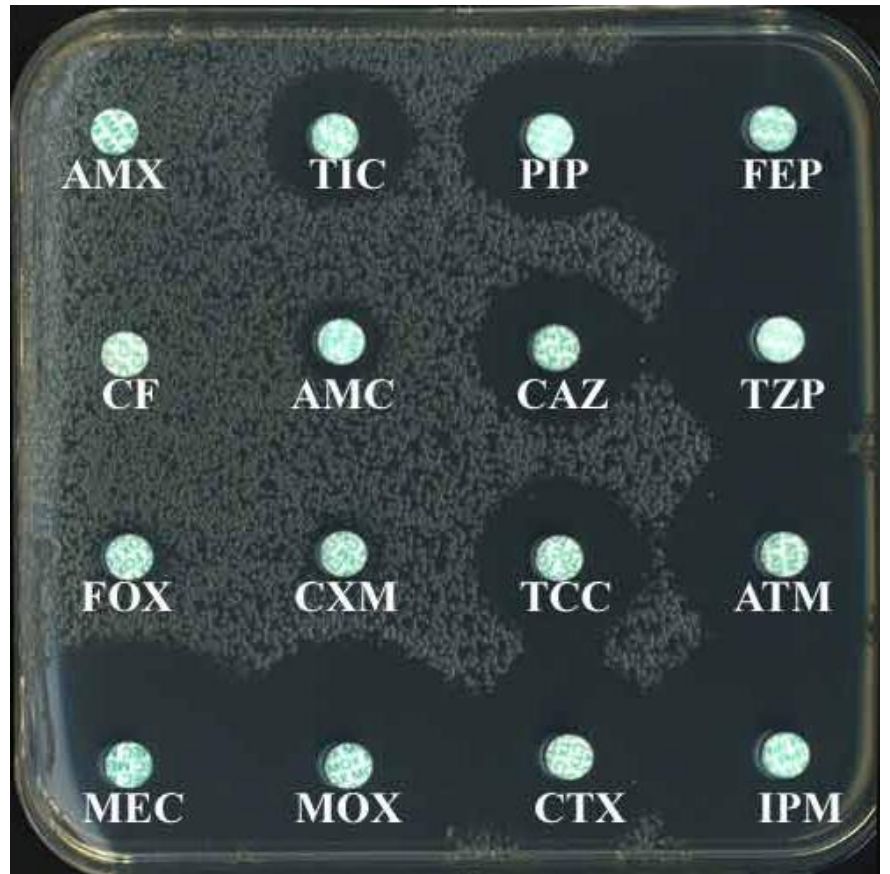


CMI

# GENERALITES

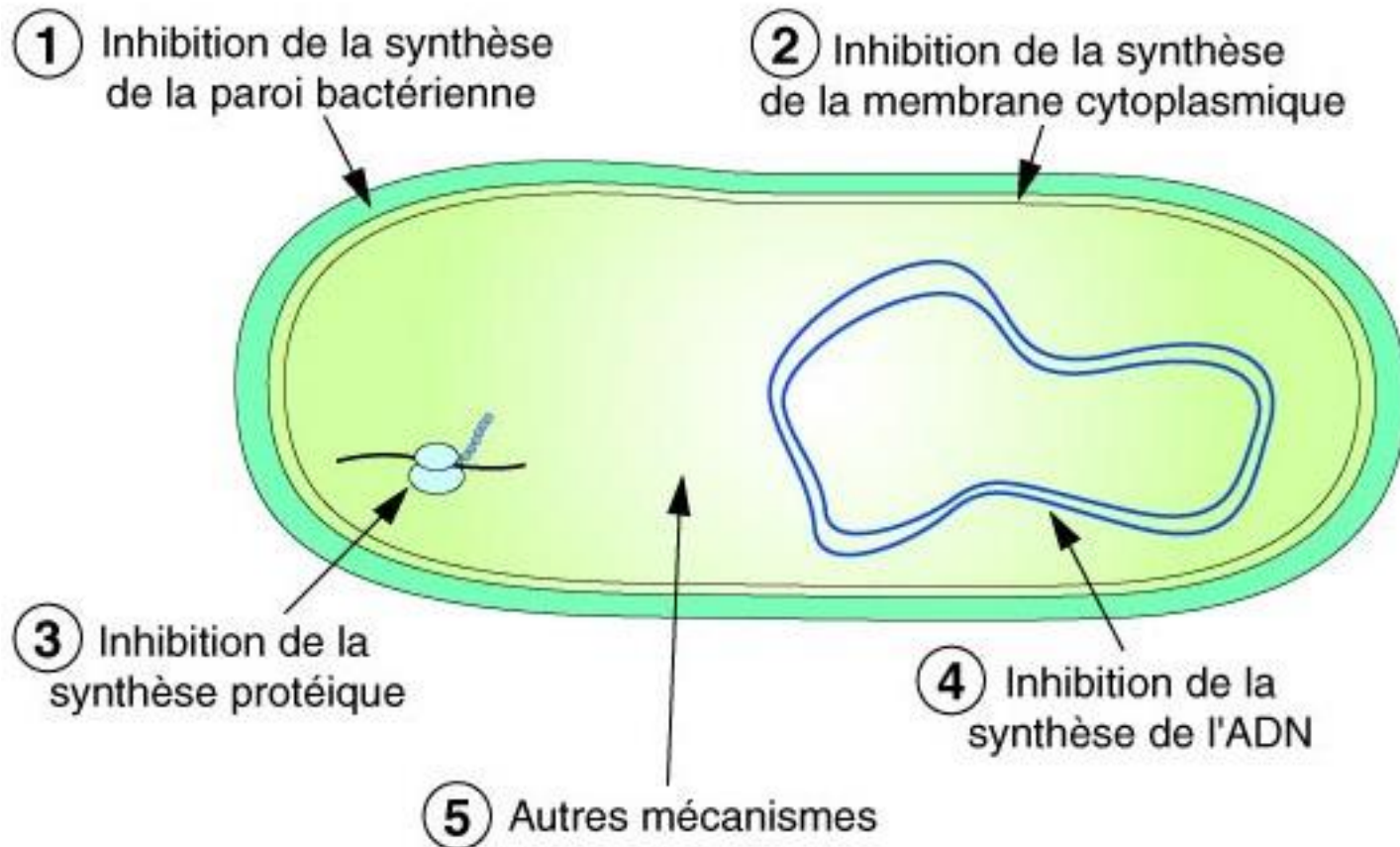
## ✓ Antibiogramme:

- Disques imprégnés d'antibiotiques posés sur une boîte de Petri recouverte d'une culture bactérienne.
- On détermine l'activité de l'antibiotique en fonction du diamètre de la zone d'inhibition bactérienne obtenue autour du disque en 24 heures.



# GENERALITES

## ✓ Modes d'action:



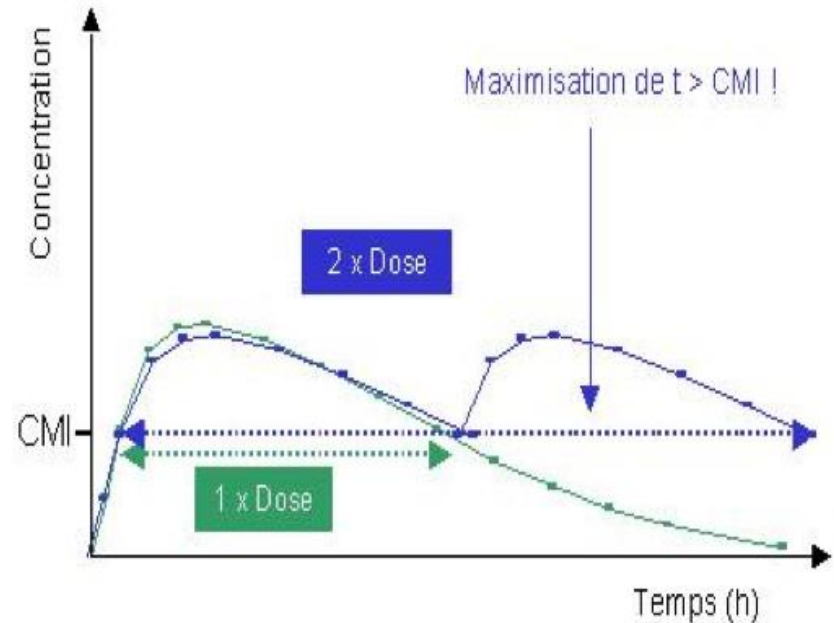
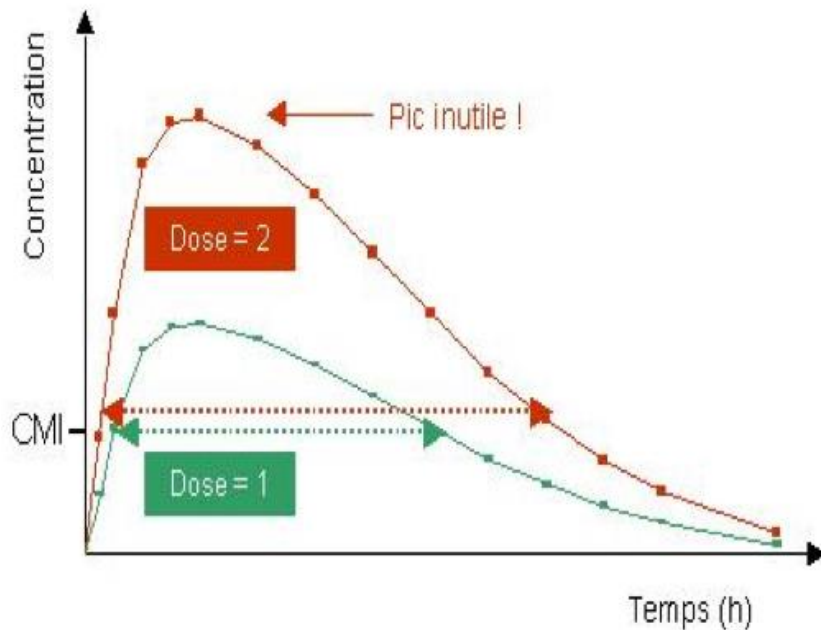


# GENERALITES

- ✓ Antibiotiques temps-dépendants:
  - Efficacité dépend du temps durant lequel la concentration de l'antibiotique est au-dessus de la CMI
  - Ex: Les bêta-lactamines

# GENERALITES

✓ Antibiotiques temps-dépendants:



# GENERALITES

✓ Antibiotiques temps-dépendants:



# GENERALITES

- ✓ Antibiotiques concentration-dépendants:
  - Activité bactéricide dépend de la concentration maximale ( $C_{max}/CMI$ )
  - Effet post-antibiotique
  - Dosage du pic nécessaire (témoin de l'efficacité)
  - Ex: Aminoside

# GENERALITES

✓ Antibiotiques concentration-dépendants:



$C_{\max}$

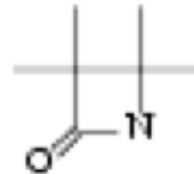


Effet post-atb

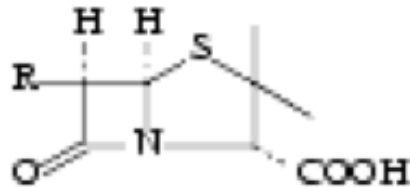
# GENERALITES

- ✓ Plus l'infection est grave, plus la mortalité augmente avec le délai d'instauration de l'ABT
- ✓ **VOUS JOUEZ DONC UN ROLE MAJEUR**
- ✓ **ATB = URGENCE SI INFECTION GRAVE**  
(méningite, choc septique, pneumopathie hypoxémiante, etc...)

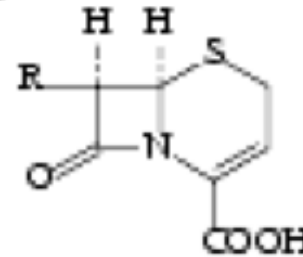
# BETA-LACTAMINES



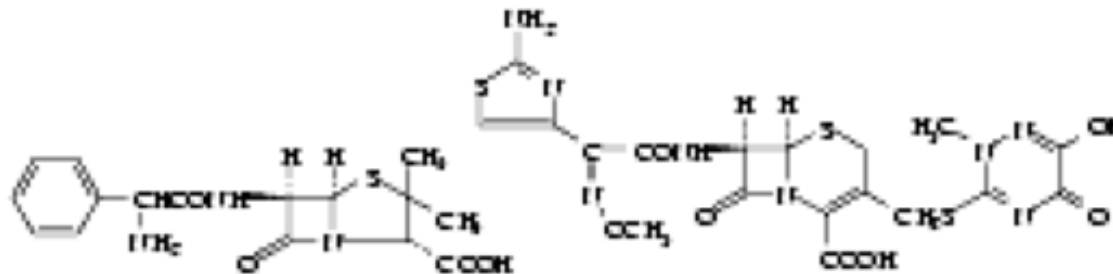
Noyau bêta lactame



Hétérocycle des pénicillines



Hétérocycle des céphèmes



Ampicilline

Ceftriaxone

# BETA-LACTAMINES

## ✓ Sous-familles

- Pénicillines

- pénicillines G, A, M (amoxicilline = CLAMOXYL<sup>®</sup>, oxacilline = BRISTOPEN<sup>®</sup>, cloxacilline = ORBENINE<sup>®</sup>)
- uréido-pénicillines (pipéracilline = PIPERACILLINE<sup>®</sup>)
- carboxy-pénicillines (ticarcilline = TICARPEN<sup>®</sup>)

- Céphalosporines (C1G, C2G, C3G)

ceftazidime = FORTUM<sup>®</sup>, ceftriaxone = ROCEPHINE<sup>®</sup>, cefotaxime = CLAFORAN<sup>®</sup>

- Carbapénèmes

imipénème = TIENAM<sup>®</sup>

- Monobactames

aztréonam = AZACTAM<sup>®</sup>



# BETA-LACTAMINES

## ✓ **Mode d'action**

Inhibe la synthèse de la paroi bactérienne (peptidoglycane) en se fixant à une protéine spécifique: la PLP (Protéine de Liaison aux Pénicillines)

## ✓ **Spectre**

- Streptocoques, entérocoque, pneumocoques => amoxicilline
- Staphylocoque meti-S (SASM) => oxacilline/cloxacilline
- Entérobactéries => C3G

## ✓ **Effets indésirables**

- Allergies avec urticaire, œdème de Quincke ou choc anaphylactique



Beaucoup de FAUX allergiques, mais allergies potentiellement GRAVES...

- Troubles digestifs
- Encéphalopathie, convulsions

# BETA-LACTAMINES



Œdème de Quincke

# BETA-LACTAMINES

## ✓ Mécanismes de résistance aux bêta-lactamines:

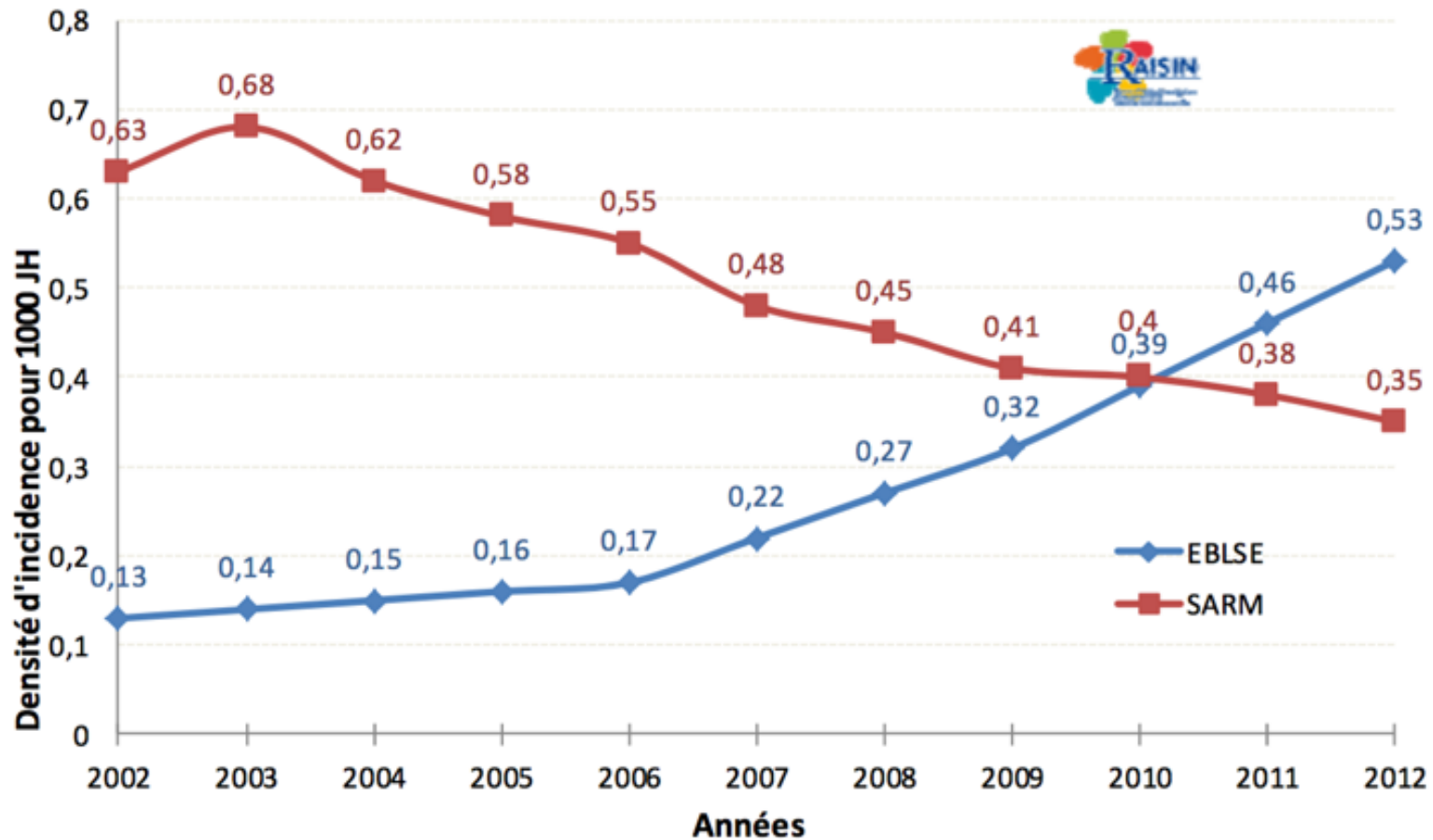
### – Modification de la PLP :

- SARM vs SASM
- Pneumocoque de sensibilité diminuée (PSDP)

### – Excrétion d'enzymes: les bêta-lactamases

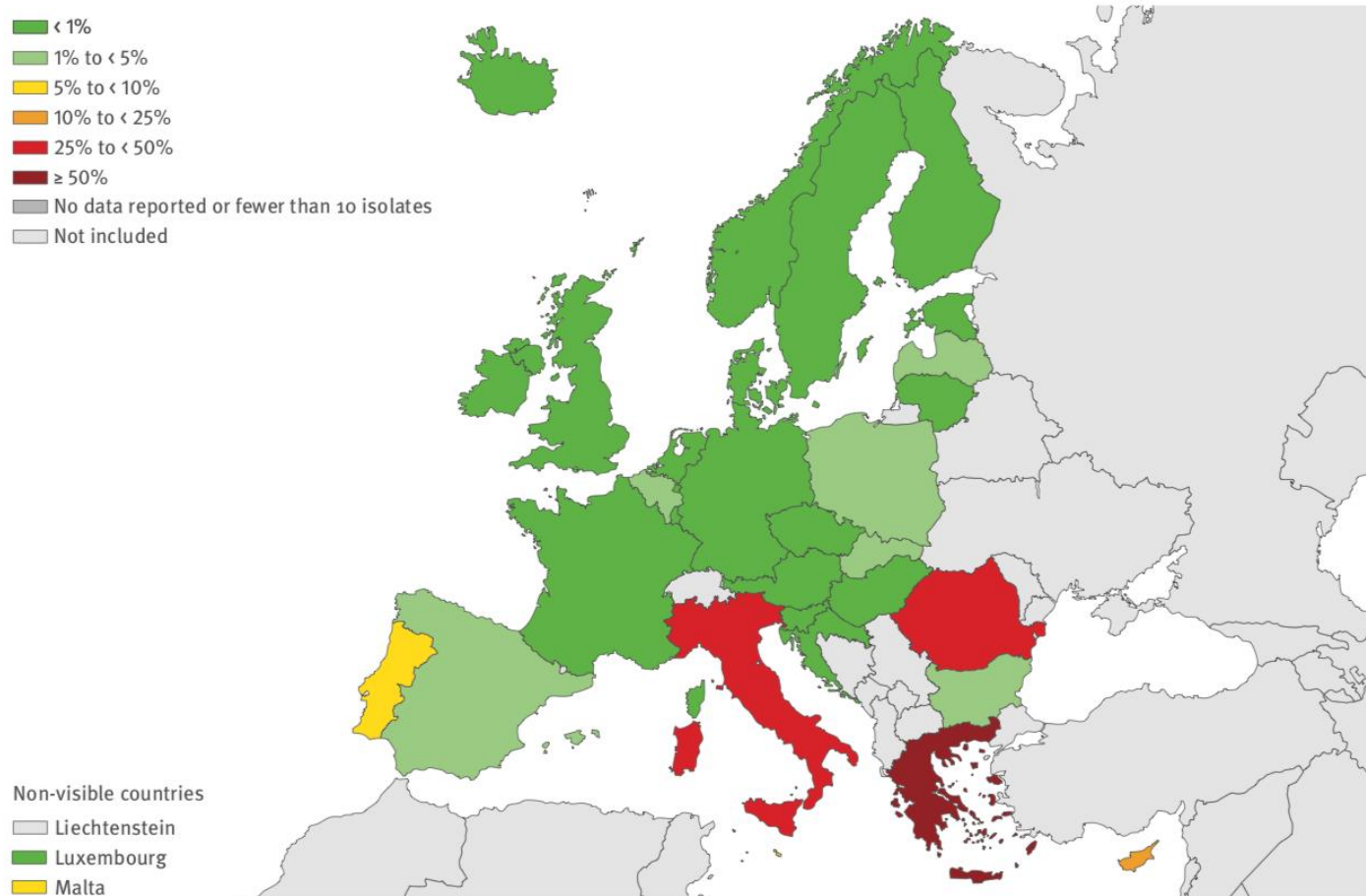
- Pénicillinases
- Céphalosporinases
- Bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE)
- Carbapénémases

# BETA-LACTAMINES



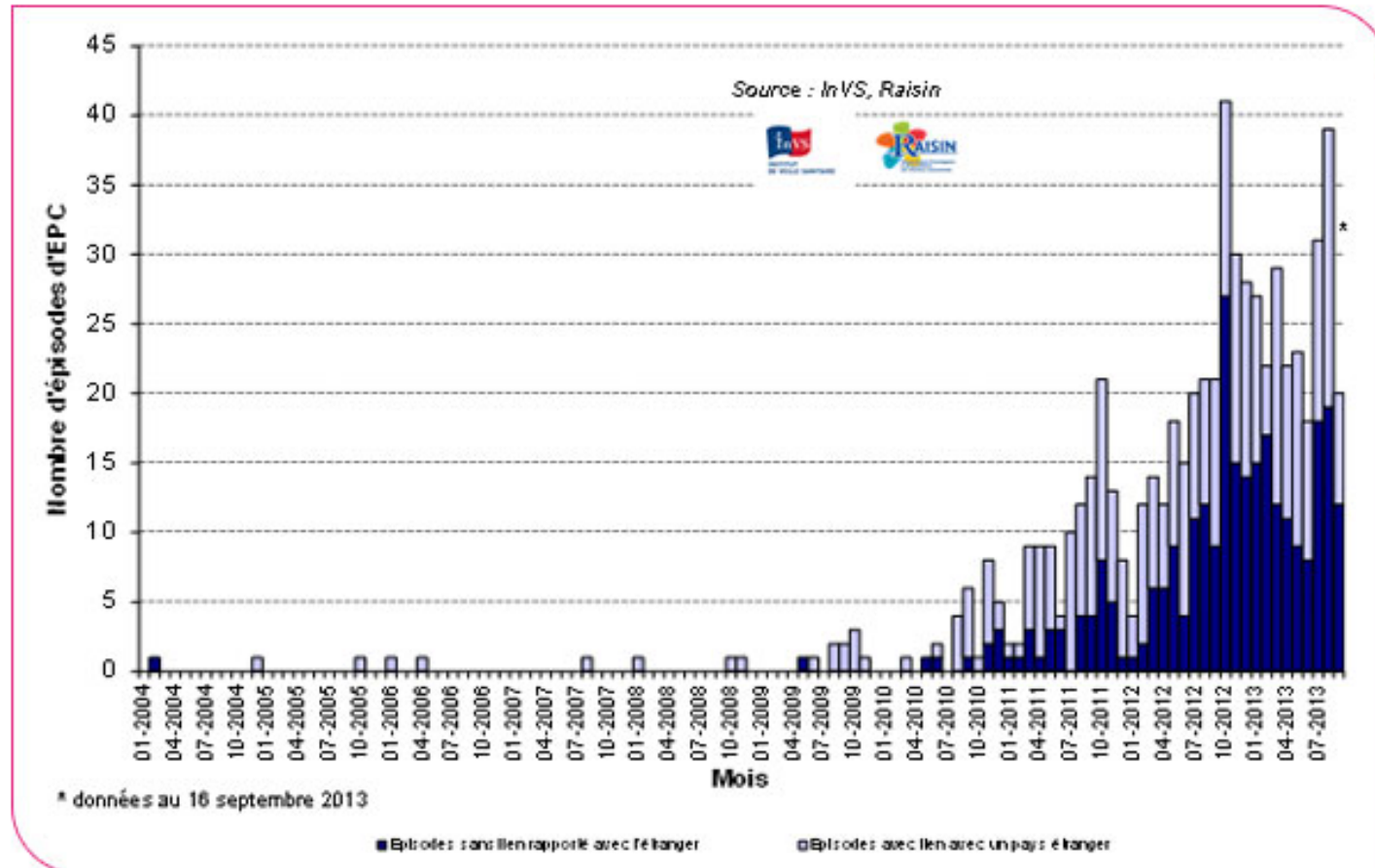
# BETA-LACTAMINES

**Figure 3.11.** *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2016



La grande peur: les carbapénémases

# BETA-LACTAMINES



La grande peur: les carbapénémases

# BETA-LACTAMINES



La **grande** peur: les carbapénémases

# BETA-LACTAMINES

✓ **BLSE = isolement contact +++++++**

- Lavage des mains SHA
- Surblouses
- Gants
- Matériel dédié
- Bon usage des antibiotiques



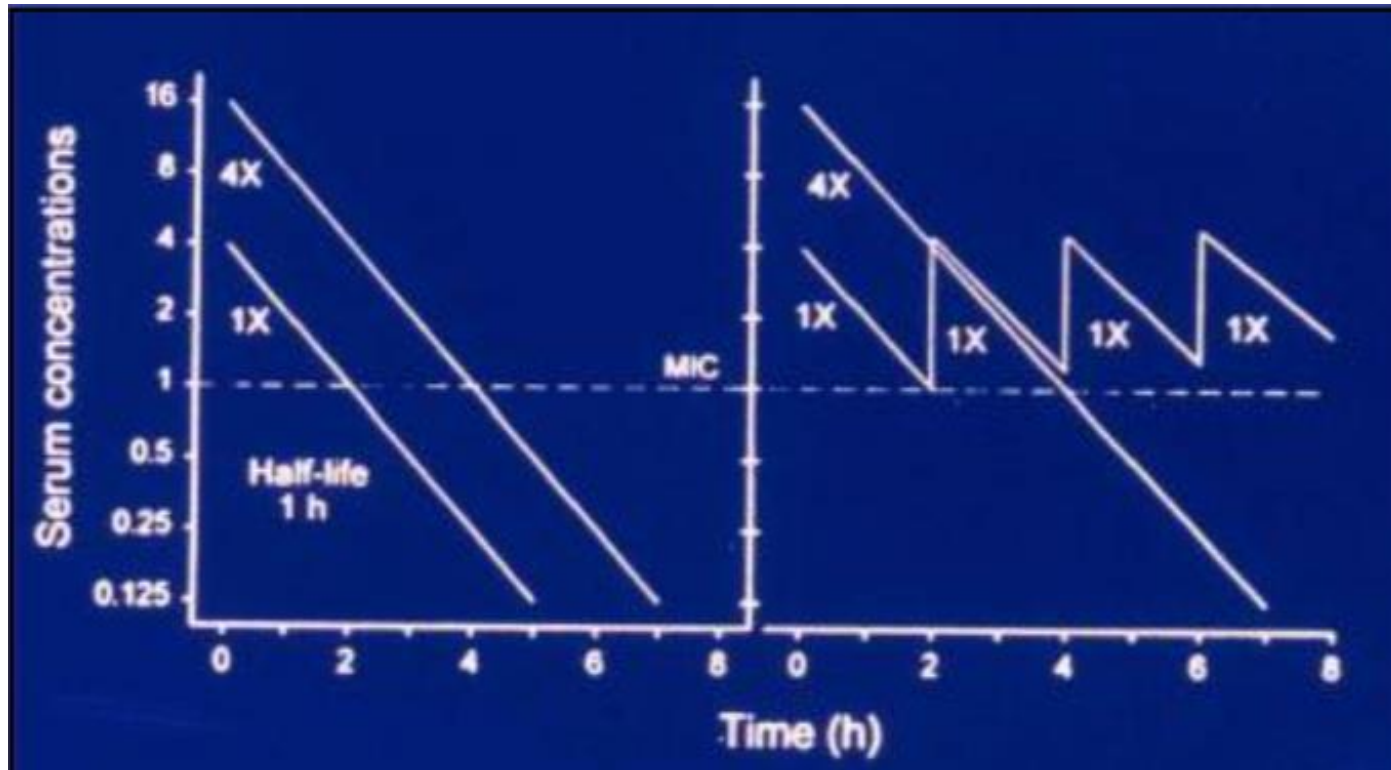
**IMPORTANT**



# B lactamine: administration

- La plupart ont une demi-vie courte.  
Demi-vie : délai au bout duquel la moitié du médicament a disparu du sang.
- 1h30 le plus souvent, sauf la ceftriaxone (8h).
- Or l'efficacité est corrélée au temps passé au-dessus de la CMI de la bactérie.

# B lactamine: administration



Solutions :

- Augmenter le nombre de perfusions (4 à 6 par jour)
- Ou faire de la perfusion continue

# AMINOSIDES

## ✓ Molécules

- gentamicine = GENTALLINE®IV
- amikacine = AMIKLIN®IV

## ✓ Mode d'action

- fixation sur les ribosomes bactériens (sous-unité 30S)
- inhibition de la synthèse protéique
- Antibiotique concentration dépendant

## ✓ Spectre

- utilisation exceptionnelle en monothérapie (pyélonéphrite uniquement)
- en association avec une B-lactamine (activité synergique)

# AMINOSIDES

## ✓ Effets indésirables

- Toxicité rénale et auditive

## ✓ Monitoring

- Dosage plasmatique de la vallée pour évaluer la toxicité et savoir quand injecter la seconde dose (juste avant l'injection)
- Dosage du pic pour évaluer l'efficacité (30 minutes après la fin de l'injection)

# FLUOROQUINOLONES

## ✓ Molécules

- Ofloxacin = OFLOCET®
- Ciprofloxacin = CIFLOX®
- Levofloxacin = TAVANIC®

## ✓ Mode d'action

- inhibition de la réplication de l'ADN bactérien (par blocage de l'ADN gyrase et de la topo-isomérase IV)
- Antibiotique temps ET concentration dépendant
- **PO = IV** (même biodisponibilité)

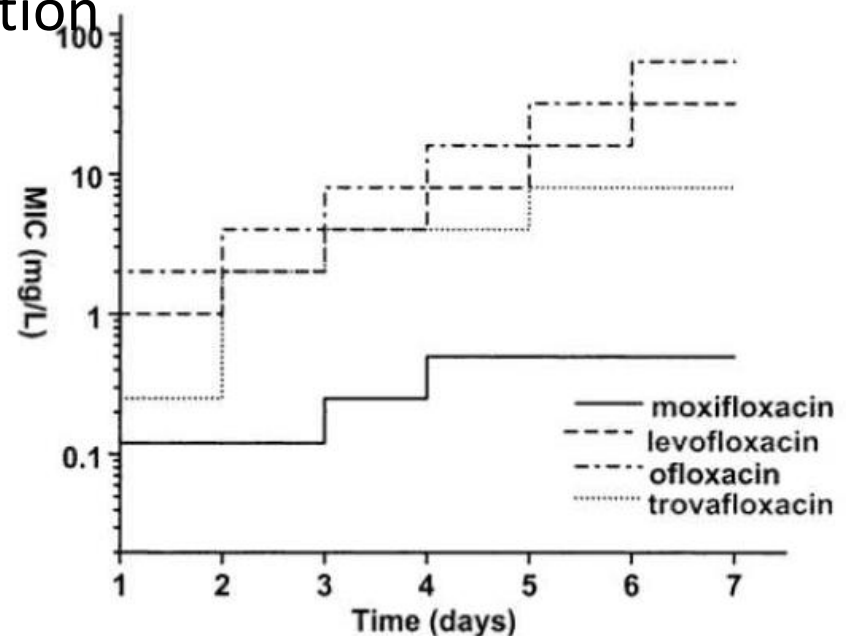
## ✓ Spectre

- infection urinaire à BGN
- infection pulmonaire (activité sur *Legionella*)
- infection ostéo-articulaire à staphylocoque en relais PO mais jamais en monothérapie
- diarrhée bactérienne (*Salmonella*, *Shigella*...)

# FLUOROQUINOLONES

## ✓ Mécanisme de résistance

- Mutation de la cible (Gyr A / Par C)
- Accumulation rapide de mutation
- Consommation antérieure?



## ✓ Effets indésirables

- photosensibilisation,
- tendinopathie
- troubles digestifs (nausées, douleurs abdominales)
- confusion chez le sujet âgé ou atcd psy

# MACROLIDES

## ✓ Molécules

- Erythromycine = ERYTHROCINE®
- Azithromycine = ZITROMAX®

## ✓ Mode d'action

- Fixation sur les ribosomes (sous-unité 50S) et inhibition de la synthèse des protéines bactériennes
- Temps-dépendant

## ✓ Spectre

- Infection à germe intra-cellulaire (pneumopathie à *Mycoplasma pneumoniae* ou *Chlamydia pneumoniae*, infection uro-génitale à *Chlamydia trachomatis*)
- Angine si allergie aux B-lactamines

## ✓ Effets indésirables

- Troubles digestifs (douleurs abdominales, diarrhées)
- Risque de trouble du rythme cardiaque grave en cas d'allongement du QTc (ECG)

# MACROLIDES

## ✓ Synergistine

- Pristinamycine = PYOSTACINE®
- Mode d'action identique aux macrolides
- Spectre: activité sur le staphylocoque et le streptocoque (érysipèle si allergie aux B-lactamines)
- Effets indésirables: troubles digestifs (douleurs abdominales, diarrhée)



# GLYCOPEPTIDES

## ✓ Molécules

- Vancomycine = VANCOCINE® IV
- Teicoplanine = TARGOCID® IV/SC/IM

## ✓ Mode d'action

- Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne (peptidoglycane)
- Antibiotique temps-dépendant

## ✓ Spectre

- Pas d'activité sur les BGN ou les bactéries à développement intra-cellulaire
- SARM++
- Colite pseudo-membraneuse (toxine de *C. difficile*) PO

# GLYCOPEPTIDES

## ✓ **Monitoring**

- Dosage de la vallée (efficacité et toxicité)

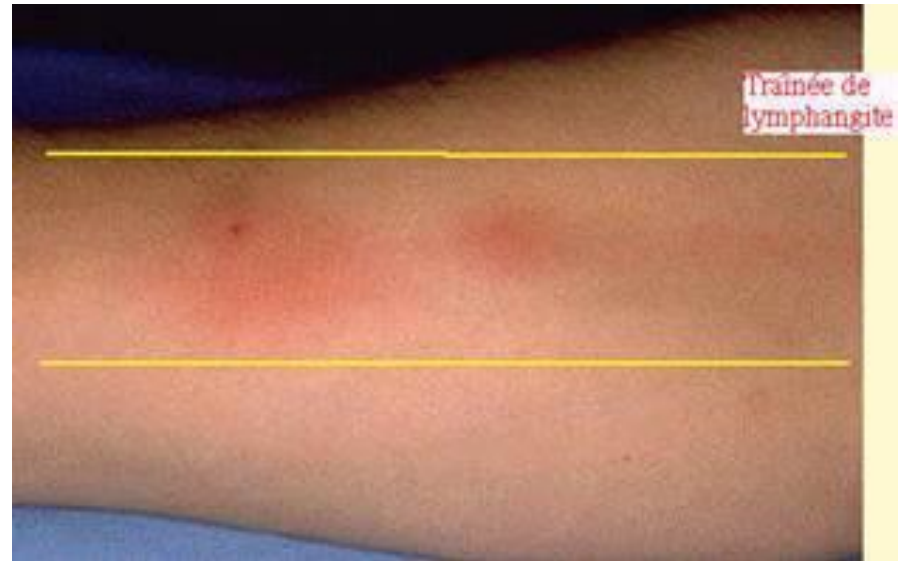
## ✓ **Effets indésirables**

- Toxicité rénale
- Red Man Syndrome si perfusion trop rapide (!, il ne s'agit pas d'une allergie)
- Thrombo-phlébite sur la veine perfusée (importance du respect de la dilution ++)
- Nécrose tissulaire si la perfusion diffuse
- Allergie vraie avec urticaire, hyperthermie, voire réaction anaphylactique grave

# GLYCOPEPTIDES



Red Man syndrome



Thrombo-phlébite sur perfusion

# AUTRES

- ✓ Cyclines
- ✓ Fosfomycine (FOSFOCINE®)
- ✓ Acide fusidique
- ✓ Rifampicine (RIFADINE®)
- ✓ Linezolid (ZYVOXID®)
- ✓ Antituberculeux (isoniazide, pyrazinamide, éthambutol...)

# ANTIBIOTHERAPIE PROBABILISTE

- ✓ Définition:
  - Antibiothérapie curative débutée avant l'identification de la bactérie responsable
  - Synonyme = empirique
  
- ✓ Double pari :
  - Infection bactérienne
  - Antibiotique adapté
  
- ✓ Double préoccupation:
  - Individuelle (efficacité)
  - Collective (écologie)



# Absorption digestive des antibiotiques

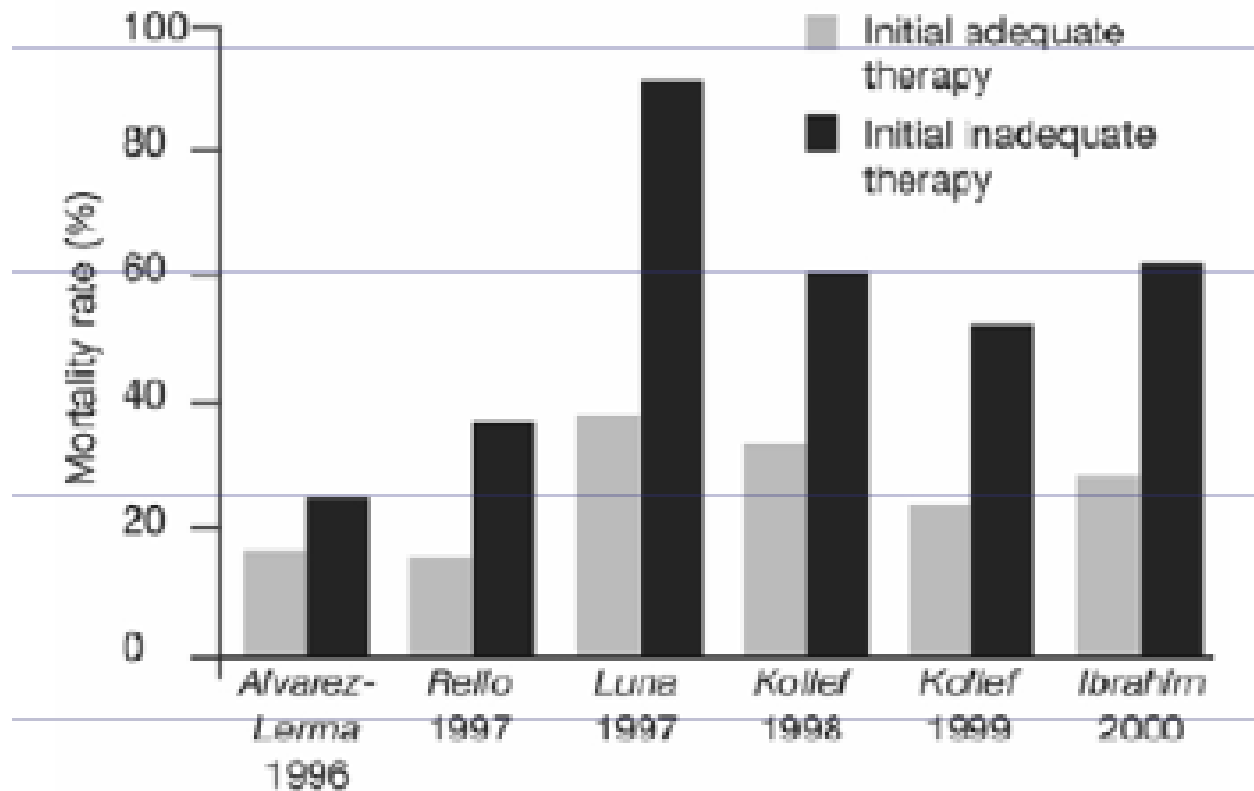
Absorption nulle	Absorption moyenne (30-70 %)	Absorption excellente (90-100 %)
Aminosides	Bêta-lactamines	Fluoroquinolones
Glycopeptides		Rifampicine
Colimycine		Acide fusidique
Fosfomycine		Clindamycine
		Cotrimoxazole
		Tétracyclines

**Absorption excellente :** la voie orale est équivalente à la voie IV, qui ne doit donc être utilisée que lorsque la voie orale est impossible, en cas de troubles de déglutition, ou en cas d'observance douteuse.

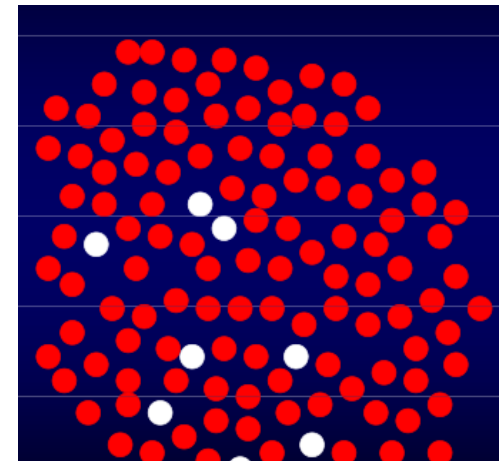
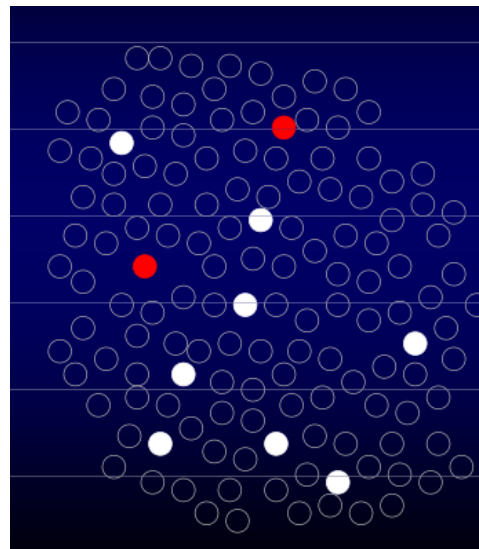
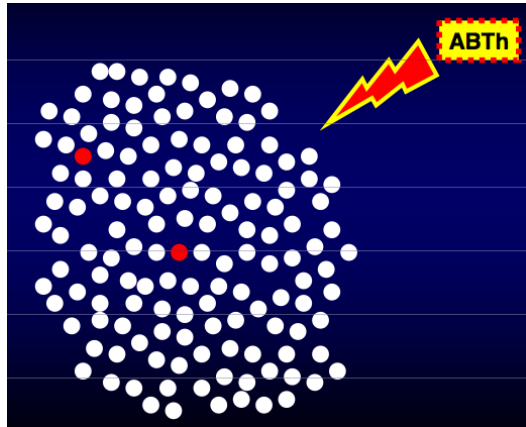
**Absorption moyenne :** voie parentérale obligatoire pour les infections les plus sévères.

# ANTIBIOTHERAPIE PROBABILISTE

Mortality rate associated with initial inadequate therapy for critically ill intensive care unit patients with serious infections



# ANTIBIOTHERAPIE PROBABILISTE





# ANTIBIOTHERAPIE PROBABILISTE

## ✓ **Un pari raisonnable:**

- Communautaire vs nosocomial
- Site de l'infection (germes habituels, diffusion de l'atb)
- Ecologie locale
- Antécédents du patient (colonisation, traitement antibiotique préalable)
- Gravité
- **REEVALUATION A 48h + ADAPTATION A LA DOCUMENTATION ++++++**

# ATB à domicile: quelle voie?

## Voie sous-cutanée

### □ **Avantages :**

- Facile
- Moins douloureux que l'IM

### □ **Inconvénients :**

- Peu d'études pharmacocinétiques.
- Variabilités de résorption d'un individu à l'autre.
- Perte du pic.
- Caractère douloureux si plusieurs fois par jour.
- Inutilisable si troubles de coagulation ou anticoagulants.



**INFORMATIONS  
SÉCURITÉ PATIENTS**

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

## **Lettre aux professionnels de santé**

Novembre 2019 - **Mise à jour de la lettre envoyée le 22 octobre 2019**

### **Ceftriaxone (Rocéphine® et génériques) – Rappel sur les voies d'administration**

#### **Résumé**

**En l'absence de données d'efficacité suffisantes pour justifier une administration par voie sous-cutanée (SC), l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a décidé fin 2014 de restreindre l'administration des spécialités à base de ceftriaxone aux **voies intraveineuse (IV) et intramusculaire (IM)**.**

Néanmoins dans certaines situations, le clinicien peut juger indispensable l'administration de la ceftriaxone par voie sous-cutanée au regard du rapport bénéfice/risque pour son patient et sous réserve d'en informer ce dernier ou sa famille.

# ATB à domicile: quelle voie?

## Voie intra-musculaire

### □ **Avantages :**

- Facile

### □ **Inconvénients :**

- Caractère douloureux si plusieurs fois par jour.
- Inutilisable si troubles de coagulation ou anticoagulants.

# ATB à domicile: quelle voie?

## Quels antibiotiques en IM ? (1)

- La plupart des antibiotiques injectables :
  
- **Pénicillines :**
  - Benzathine-pénicilline (Extencilline\*)
  - Oxacilline (Bristopen\*), cloxacilline (Orbenine\*)
  - Amoxicilline
  - Ticarcilline (Ticarpen\*)
  - Ticarcilline – acide clavulanique (Claventin\*)
  
- Mais pas l'amoxicilline-acide clavulanique (potassium)

# ATB à domicile: quelle voie?

## Quels antibiotiques en IM ? (2)

### **Céphalosporines :**

- Ceftriaxone (Rocephine\*)
- Cefotaxime (Claforan\*)
- Ceftazidime (Fortum\*)
- Cefepime (Axepim\*)
- Aztreonam (Azactam\*)

### **Carbapénèmes :**

- Imipénème (Tienam\*)
- Ertapénème (Invanz\*)

# Incompatibilité

## Aminosides

- ❑ **Ne pas mélanger :**
  - ❑ Aux bêta-lactamines,
  - ❑ À l'héparine
- formation de complexes insolubles

# Incompatibilité

## Ceftriaxone (Rocephine\*)

### ❑ Pas de mélange avec :

- Sels et médicaments contenant du calcium
- Nutrition parentérale
- Fluconazole (Triflucan\*)
- Vancomycine
- aminosides



# Incompatibilité

## Vancomycine

---

- ❑ **Pas de mélange avec :**
  - Héparine
  - Bêta-lactamines

# Les antifongiques

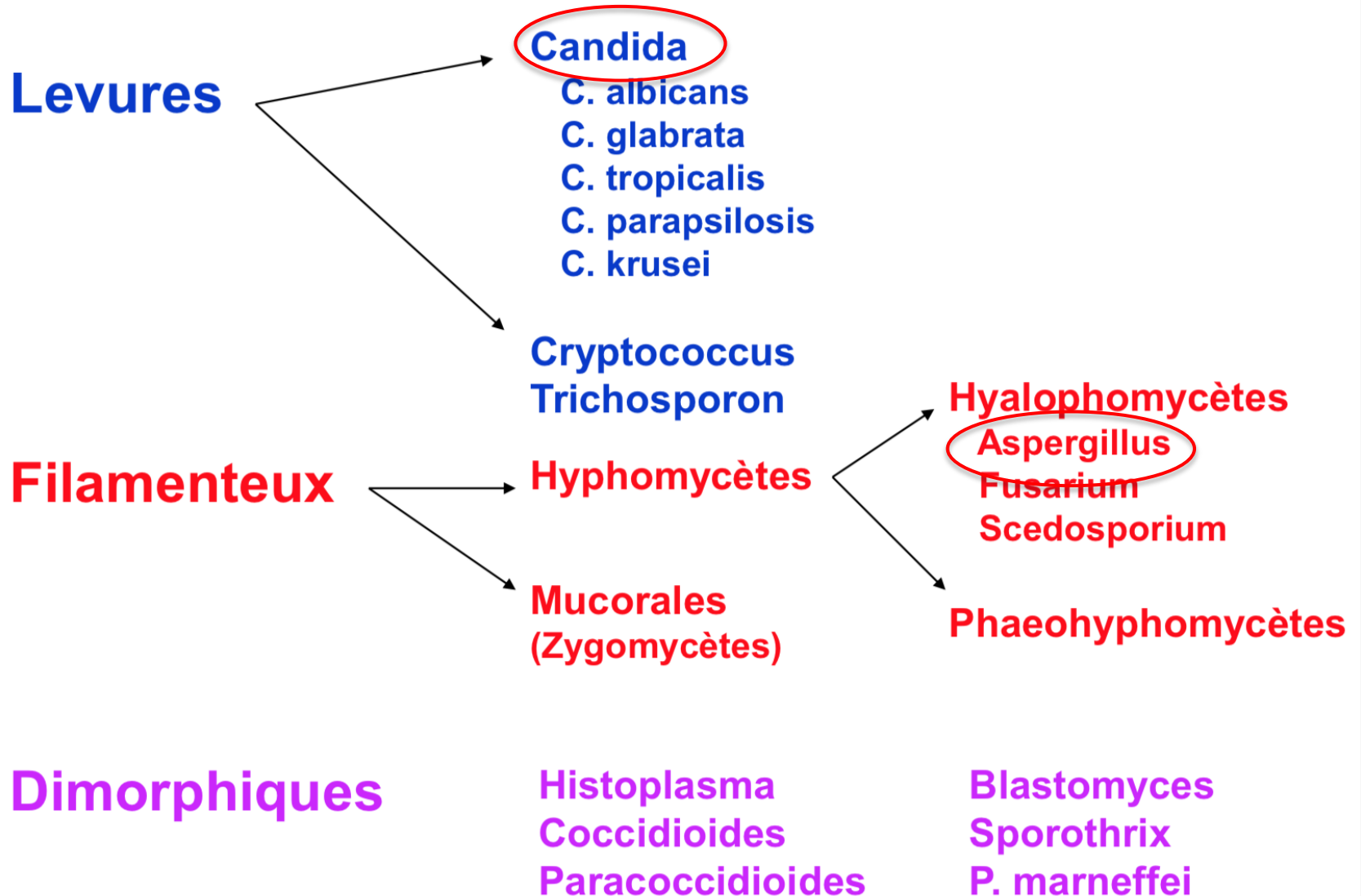
- Parmi les infections fongiques on distingue :
  - ❑ 1 - les infections cutanées et sous cutanées impliquant surtout les dermatophytes , cosmopolites
  - ❑ 2 - les infections systémiques , certaines cosmopolites et d'autres limitées à certaines régions du globe

# Les antifongiques

- ❑ 3 - les infections opportunistes affectant les sujets prédisposés , allant des patients diabétiques à ceux qui souffrent d'immunodépression sévère ( exemple : candidoses orales des sujets infectés par VIH )

# Antifongiques

## Les différents champignons d'intérêt médical



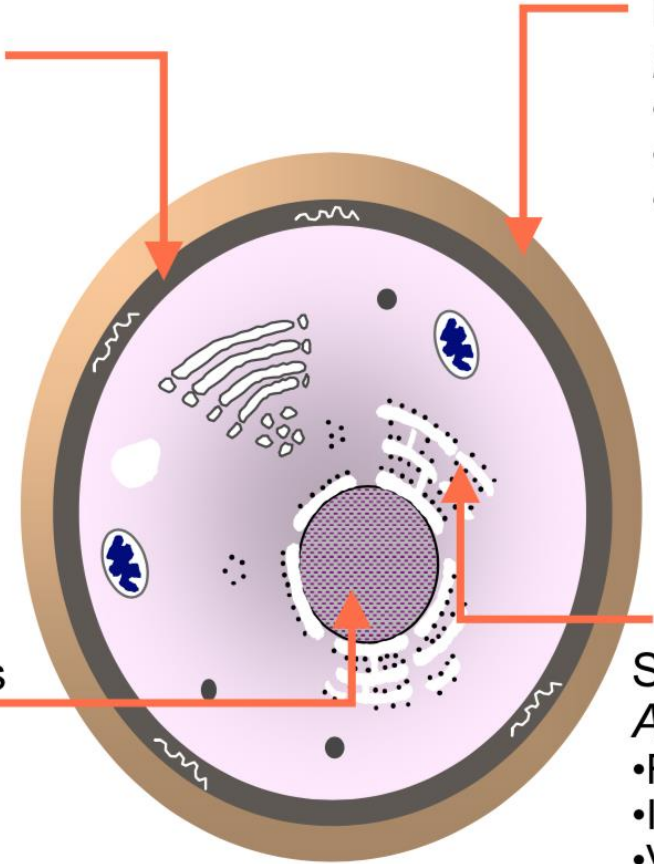
# Antifongiques systémiques : les différentes familles

Polyènes	Azolés	Echinocandines	Pyrimidine
Amphotéricine B	Fluconazole	Caspofungine	Flucytosine
	Itraconazole	Micafungine	
	Voriconazole	Anidulafungine	
	Posaconazole		
	Isavuconazole		

# Mode d'action des antifongiques : overview

Membrane  
*Polyènes*  
•Fungizone  
•AmBisome  
•Abelcet

Paroi  
*Echinocandines*  
•Caspofungin  
•Micafungin  
•Anidulafungin



Synthèse d'Ac. nucléiques  
*analogues de pyrimidine*  
•5-Fluorocytosine

Synthèse des stérols  
*Azoles*  
•Fluconazole  
•Itraconazole  
•Voriconazole  
•Posaconazole  
•Ravuconazole

# MERCI DE VOTRE ATTENTION

## LES ANTIBIOTIQUES

EN FAIRE BON USAGE,

C'EST SAGE!



LES ANTIBIOTIQUES  
C'EST PAS AUTOMATIQUE

